

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-274048

(43)Date of publication of application : 21.10.1997

(51)Int.Cl.

G01N 35/10

G01N 1/00

G01N 30/18

G01N 30/88

(21)Application number : 08-082541

(71)Applicant : TOSOH CORP

(22)Date of filing : 04.04.1996

(72)Inventor : FUKUNAGA SHINGO

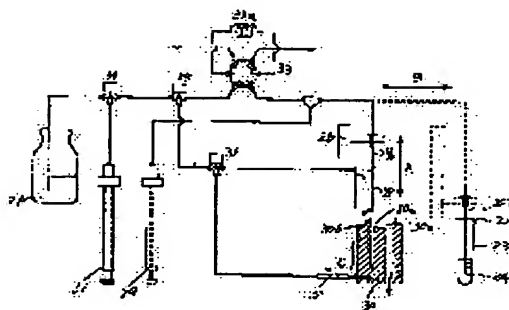
(54) PRETREATMENT APPARATUS

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pretreatment apparatus in which the amount of a cleaning solution required to clean a dilution tank can be reduced and in which a liquid sample or the like can be diffused and mixed in a short time and efficiently by installing a pretreatment tank or the like in which the dilution tank and a drain tank are formed integrally.

SOLUTION: A needle 25 sucks a blood sample 24 from a vacuum blood sampling pipe 23. After that, by the motion of a needle holding mechanism 26, it is then moved onto a pretreatment tank 30 in which a dilution tank 30b and a drain tank 30a are formed integrally. In this position, valves 34, 35, 36 are opened, a diluting and cleaning solution 21 is supplied to a needle cleaning block 28, and the outer circumference of the needle 25 is cleaned. Then, the needle 25 is moved onto the dilution tank 30b so as to discharge the blood sample. After that, the valves 34, 35, 36 are changed over, and the solution 21 is discharged and diluted according to a dilution ratio.

The diluted sample is mixed in a mixing flow passage 32, and the diluted sample which is returned to the dilution tank 30b is sucked by the needle 25 so as to be taken into a sample loop 33a inside a sample injector 33. At a final stage, the diluted sample which is left is thrown away.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

05.12.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-274048

(43) 公開日 平成9年(1997)10月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 35/10			G 0 1 N 35/06	A
1/00	1 0 1		1/00	1 0 1 N
30/18			30/18	G
30/88			30/88	Q
			35/06	F
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁)				

(21) 出願番号 特願平8-82541

(22) 出願日 平成8年(1996)4月4日

(71) 出願人 000003300

東ソー株式会社

山口県新南陽市関成町4560番地

(72) 発明者 福永 信吾

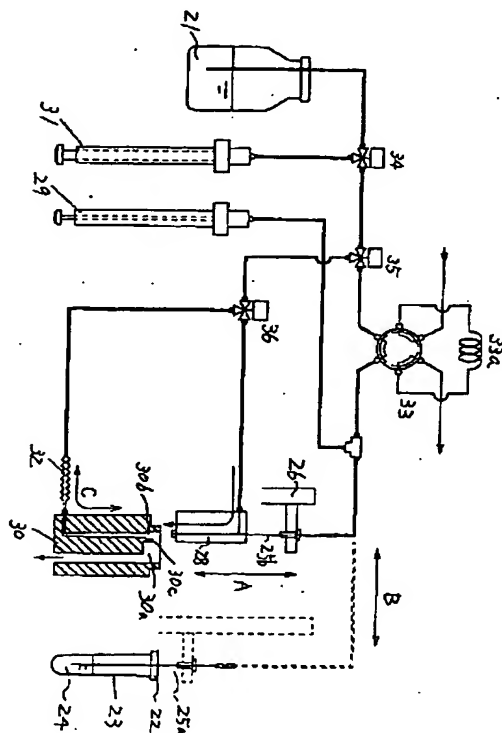
東京都町田市中町3-18-6-205

(54) 【発明の名称】 前処理装置

(57) 【要約】

【課題】化学や生化学の分野で液体試料を分析するための、ニードルを用いて液体試料を取り扱う装置における、ニードルの洗浄及び採取した試料の希釈等の前処理を行なうための装置を提供する。

【解決手段】少なくとも、前処理されるべき液体試料の一定量を採取するためのニードルと、当該ニードルを上下動可能に保持するニードル保持機構と、ニードル保持機構を水平方向に移動可能に保持する基台と、基台に設置されニードルと共に水平方向に移動可能なニードル洗浄ブロックと、液体試料の希釈のための希釈槽と排液を廃棄するための排液槽が一体に形成された前処理槽と、希釈された液体試料を混合するための混合流路と、これら各部品を連結する配管及び少なくとも二つのシリンジとから構成される、前処理装置。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】少なくとも、前処理されるべき液体試料の一定量を採取するためのニードルと、当該ニードルを上下動可能に保持するニードル保持機構と、ニードル保持機構を水平方向に移動可能に保持する基台と、ニードル保持機構に設置されニードルと共に水平方向に移動可能であるが上下動しないニードル洗浄ブロックと、液体試料の希釈のための希釈槽と排液を廃棄するための排液槽が一体に形成された前処理槽と、希釈された液体試料を混合するための混合流路と、これら各部品を連結する配管及び少なくとも二つのシリンジとから構成される、前処理装置。

【請求項 2】液体試料が血液試料であることを特徴とする請求項 1 の前処理装置。

【請求項 3】糖化ヘモグロビン分析装置の前処理部として適用されたことを特徴とする請求項 1 の前処理装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、化学や生化学の分野で液体試料を分析するための装置に関し、詳しくはのニードルを用いて液体試料を採取する際の、ニードルの洗浄及び採取した試料の希釈等の前処理を行なうための装置及び方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】例えば液体クロマトグラフィーを用いた糖化ヘモグロビン分析等においては、ゴムキャップを有する管（真空採血管）内の血液試料の一定量を採取し、当該試料中の糖化ヘモグロビン成分量を分析する等の操作が行われている。

【0003】この操作は、具体的には、真空採血管のゴムキャップを貫通し得る針状のニードルを、ゴムキャップ中央部の直径約 5 mm 程度の管通場所を正確に貫通させ、一定量の血液試料を採取し、血液試料を任意の倍率に希釈し、分析カラムに導くことからなる。従って、実際に試料をカラムに供するまでに、採取（サンプリング）、希釈という前処理が必要である。また糖化ヘモグロビン分析においては、試料を分析カラムに供する前に赤血球を溶血させるという前処理も必要である。更に、複数の血液試料を連続的に分析するためには、操作に先立ってニードル等の洗浄という前処理が必要である。

【0004】このように、糖化ヘモグロビン分析装置に限らず、種々の分析装置においては、装置の各構成部品を制御して複雑な動作を行わせ、かつ、洗浄や希釈のための特別の部品を具備させている。

【0005】例えば糖化ヘモグロビン分析装置等のような、血液を分析する装置を例として、以下、図 1 によりその前処理を説明する。糖化ヘモグロビン分析装置においては、ゴムキャップ付の真空採血間から血液試料を再現性よく吸引し、試料の持ち込み等によるコンタミネーションを排除でき、一般的に 200～400 倍程度の希

釈の再現性が良好であることが要求される。

【0006】まず、ニードル 1 をサンプリング位置 2 に移動させ、ゴムキャップ付の真空採血管 3 へゴムキャップを貫通して下降させ、第一シリンジ 4 の往復動により所定の血液試料を吸引する。ここで、再現性よく血液試料を吸引するには前記所定量を 3 マイクロ l 以上とする必要がある。ここで、第一シリンジ 4 による吸引を実現するため、第一バルブ 5 は閉塞しておく。

【0007】次にニードルを希釈槽 6 に移動して吸引した血液試料を吐出し、第二シリンジ 7 によって所定量の溶液（希釈溶液）を希釈ノズル 8 から噴出し、血液試料を所定の倍率（通常、200～400 倍）に希釈する。希釈ノズル 8 からの溶液の噴出が終了した後、第一バルブ及び第二バルブ 9 を切り替えて希釈試料を 6 方弁を利用したサンプラインジェクタ 10 に導入し、分析カラムに希釈後の試料を供する。なお、再現性良く希釈操作を行うためにも、血液試料の採取量は 3 マイクロ l 以上とする必要がある。

【0008】以上の操作の完了後、新たな血液試料を分析するために希釈槽及びニードルの洗浄を行う。ニードルの洗浄は、ニードル洗浄ブロック 11 に洗浄ポンプ 12 によって溶液を流す方法と、ニードル洗浄槽 13 でニードルから洗浄溶液を吐出させ、第三バルブ 14 を開放し、吸引ポンプ 15 を作動させ、汚染された洗浄溶液を真空チャンバ 16 に吸引し、あるタイミングで第四バルブ 17 を開き、排出部 18 に排出する方法がある。

【0009】希釈槽 6 の洗浄は、希釈槽にニードル 1 又は希釈ノズル 8 から洗浄溶液を満杯になるまで吐出させ、第五バルブ 19 を開き、吸引ポンプ 15 を作動させ、汚染された洗浄溶液を真空チャンバ 16 に吸引し、あるタイミングで第四バルブ 17 を開き、排出部 18 に排出させることで行われる。

【0010】ここで、試料間のコンタミネーションを減少させるためには、ニードル 1、ニードル洗浄槽 13、ニードル洗浄ブロック 11、希釈槽 6 及び試料供給部 10 とこれらを接続する配管内部の洗浄が要求される。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】前述の糖化ヘモグロビン分析装置等の、特に血液試料等の液体試料を取り扱う従来の分析装置においては、再現性を向上させるために真空採血管から血液試料を 3 マイクロ l 以上吸引することと、一般的な血液試料の希釈倍率が 200 倍～400 倍であることから、希釈槽の容量を 1500 マイクロ l 程度以上とする必要があり、この結果、洗浄操作には 3000 マイクロ l 程度以上の多量の洗浄溶液が必要になるという課題がある。

【0012】また、従来の装置では、希釈槽の洗浄のために専用の吸引ポンプと専用バルブが必要であり、ニードル洗浄のためにも専用の送液ポンプと専用バルブが必要である。このため、装置が複雑になるだけでなく、各

部品の操作も複雑となり、結果的に前処理に長時間が必要になるという課題がある。

【0013】また図1に示したような従来の装置では、ニードル1又は希釈ノズル8からの洗浄溶液の吐出によって希釈槽6を満杯にした後に、バルブ19を開き、吸引ポンプ15によって吸引することから、希釈槽の上端部の洗浄が不十分となり、コンタミネーションが発生する可能性を排除できないだけでなく、場合によってはニードルやバルブの詰まり発生等の不具合を生じる原因となるため、定期的に希釈槽6、バルブ19及び吸引ポンプ15を外して手作業で洗浄等しなければならない等、煩雑なメンテナンスが必要となる課題がある。

【0014】特に、ゴムキャップ付き真空採血管の場合にはニードルがゴムキャップを貫通するため、ニードルに付着したゴムキャップの摩耗カスが各部に流出する可能性もあり、この場合には分析カラムに至る全ての経路で目詰まりが生じる恐れが発生してしまうという課題がある。

【0015】更に、液体試料の吸引後、ニードルは希釈槽に移動し、希釈槽に液体試料を吐出した後に希釈溶液を任意の倍率（200～400倍）となるように希釈ノズルから吐出するが、この際、希釈槽の中心から外れる斜め上方向から角度をもって希釈溶液を希釈槽内に噴出し、希釈槽内で渦巻きを発生させることによって希釈効率を向上させている。しかし、噴出する希釈溶液の量が希釈倍率によって決定されてしまうため、特に希釈倍率が低い場合には血液試料と希釈溶液の混合が不十分であるという課題がある。

【0016】また、特に血液を液体試料とする場合、その前処理には希釈のみならず血球の溶血操作も含まれることがあるが、以上のような希釈操作のみでは溶血が不十分となり易い。

【0017】

【課題を解決するための手段】本発明者は、従来技術に見られる課題を解決すべく、鋭意検討を行った結果、本発明を完成させた。即ち本発明は、少なくとも、前処理されるべき液体試料の一定量を採取するためのニードルと、当該ニードルを上下動可能に保持するニードル保持機構と、ニードル保持機構を水平方向に移動可能に保持する基台と、ニードル保持機構に設置されニードルと共に水平方向に移動可能であるが上下動しないニードル洗浄ブロックと、液体試料の希釈のための希釈槽と排液を廃棄するための排液槽が一体に形成された前処理槽と、希釈された液体試料を混合するための混合流路と、これら各部品を連結する配管及び少なくとも二つのシリンジとから構成される、前処理装置である。以下、糖化ヘモグロビン分析装置の前処理部として適用した本発明の装置を図面に基づき詳細に説明する。

【0018】図2は本発明の構成を示した図である。本発明における前処理装置は、液体試料の採取、希釈、混

合及びコンタミネーションを防止するための各部品の洗浄を前処理として行う。このような前処理を行うため、本発明では、液体試料の希釈のための希釈溶液及び装置各部品の洗浄のための洗浄溶液を使用する。これらの溶液は、異なる2種類以上の溶液を使用することも可能であるが、図2に示したように、単一の溶液21を用いることもできる。即ち、糖化ヘモグロビン分析装置においては、希釈と洗浄を例えば赤血球を溶血可能な塩濃度を有し、かつ、洗浄のための界面活性剤を含むの単一の溶液等で行うことが可能である。図2に示した装置では、希釈・洗浄溶液21はゴムキャップ22を有する真空採血管23中の血液試料24を希釈すると共に、血液試料を採取した後はニードル25等の洗浄溶液としての機能をも兼ね備えている。なお、希釈・洗浄溶液として低塩濃度溶液を用いた場合、単にこれで血液試料を希釈のみでは溶血は不完全になり易いが、後に説明する混合流路での十分な混合により十分な溶血を実現することもできる。

【0019】図2の装置では、第一シリンジ31、洗浄・希釈溶液21を保持するタンク、第一バルブ34及びこれらを連結する配管から構成される流路（溶液吸引系）、第一シリンジ31、通常の6方インジェクションバルブを利用したサンプルインジェクタ33、ニードル25、第一バルブ34と第二バルブ35及びこれらを連結する配管から構成される流路（サンプリング系）、第一シリンジ31、ニードル洗浄ブロック28、第一バルブ34、第二バルブ35、第三バルブ36及びこれらを連結する配管から構成される流路（ニードル洗浄系）、第一シリンジ31、混合流路32、希釈槽30b、第一バルブ34、第二バルブ35、第三バルブ36及びこれらを連結する配管から構成される流路（混合流路系）及び血液試料を吸引するための第二シリンジ29、ニードル25及びこれらを連結する配管からなる系を包含している。このように図2に示した本発明の構成では、希釈・洗浄溶液の吸引、吐出用の第一シリンジ31及び血液試料を吸引、吐出する第二シリンジ29を有するが、その役割の一部を別途追加したシリンジに負わせることも可能である。

【0020】図2に示した本発明の装置においては、後述する実際の液体試料の前処理に先立ち、あらかじめシリンジを運動させ、かつ、各バルブを切り替えてそれぞれの系に希釈・洗浄溶液を満たしておく。ただし、前記混合流路系については、第一シリンジを用いて希釈槽30bを満たした希釈・洗浄溶液を混合流路と希釈槽の間まで後退させ、空気層を挟んで希釈後試料と洗浄・希釈溶液が位置し得るよう、希釈槽30b側に空気層を位置させることが好ましい。

【0021】図2に示した例では、ニードル25は真空採血管23のゴムキャップ22を貫通するため、針状であるが、その長さや具体的な形状等に特別の制限はな

い。

【0022】ニードル25は、図中Aで示した垂直方向へ上下動可能に、ニードル保持機構26に保持されている。ニードル保持機構26は、図中Bで示した水平方向へ移動可能に不図示の基台に保持されている。ニードル保持機構26にはニードル洗浄ブロック28が取り付けられている。即ち、ニードル25は当該洗浄ブロック28を貫通して上下動可能に構成されているが、それ自体は上下動しないため、ニードル25の上下動によってニードル洗浄ブロック28との相対的位置関係が変動するように構成されている。

【0023】ニードル25は、まず基台の水平方向（B方向）の運動により、真空採血管23から血液試料24を採取するための位置の上部に移動する。この位置でニードル保持機構26は下方向（A方向）に下降し、ニードル25はゴムキャップ22を貫通して血液試料24に浸漬される（25aの状態）。この状態で第二シリンジ29を運動させることにより所定量の血液試料を吸引する。糖化ヘモグロビン分析における吸引量は、通常、3マイクロリットル程度である。

【0024】血液試料の吸引後、ニードル25はニードル保持機構26及び基台の運動により、ニードルの外周を洗浄するため、液体試料の希釈のための希釈槽30bと排液を廃棄するための排液槽30aが一体に形成された前処理槽30の排液槽30a上に移動する。この位置で、第一シリンジ31からニードル洗浄ブロック28に至る経路のバルブ34、35及び36を開き、ニードル洗浄系を開いて希釈・洗浄溶液21をニードル洗浄ブロック28に供給し、ニードル25の外周を洗浄する。このニードル洗浄ブロック28は、ニードルを貫通させ、かつ、ニードルの洗浄路となるニードル外径よりも若干大きめの内径の柱状中空部が垂直方向に構成されたブロックである。この中空部はブロックの上部側面方向に設けられた洗浄溶液導入路と連通している。洗浄溶液導入路はバルブを介して第一シリンジ31と連結されており、ニードル洗浄系が開かれると希釈・洗浄溶液21が導入路からニードル洗浄路に導かれ、ニードル25の外周を伝ってその外周を洗浄しながら排液槽30aへ廃棄される。このような構成によれば、排液のための特別な吸引ポンプ等を使用することなく、単に重力によって汚染された希釈・洗浄溶液の排液が可能である。むしろ、排液槽30aを真空チャンバ等を介してポンプ等と連結することも可能である。

【0025】なおニードル洗浄路は、ニードルを洗浄するための希釈・洗浄溶液の流路であると同時に、ニードル洗浄ブロック28を貫通するニードル25を保持し、ニードル25の上下運動の際のガイドとしての役目も兼ね備えるため、その長さはできるだけ長くすることが好ましい。しかし、後に説明するように、ニードルを洗浄する際にニードル25を上下動させることから、この上

下動の範囲を勘案して適宜決定することができる。

【0026】ニードル洗浄ブロック28の垂直方向に構成されたニードル洗浄路の上方向末端は、Oリング等のシール部材によりシールされ、希釈・洗浄溶液が供給された場合に上部からオーバーフローせず、下端の開放端のみから排液されるように構成する。このOリング等のシール部材は、ニードル25の上下運動を抑制するものではなく、この状態でニードルを上下動させることにより、ニードル25の外周に付着したゴムキャップの摩耗カス等をぬぐいとる効果を有する。このような上下運動は、3回程程度行なうと良い。運動の幅は、ニードルの全体がOリング等と接触するようにすることが特に好ましいが、少なくともゴムキャップを貫通した部分が接触すれば十分である。また、ニードル外周への希釈・洗浄溶液の伝わりを良好にするため、希釈・洗浄溶液導入路はニードル洗浄路と直角に交差するように構成し、かつ、希釈・洗浄溶液導入路の内径をニードル洗浄路の内径よりも小さくすることが好ましい。

【0027】このように、液体試料の希釈のための希釈槽と排液槽が一体に形成された前処理槽30の排液槽30a上で希釈・洗浄溶液を流しつつ、複数回上下運動させることで外周を洗浄されたニードル25は、次に前処理槽30の希釈槽30b上に水平に移動し、その底部まで下降する。この位置で第二シリンジ29からニードル25に至る系を開き、ニードルに吸引した血液試料の全量を吐出する。この後、バルブを切り替え、第一シリンジ31からニードル25に至るサンプリング系を開き、希釈倍率に応じて希釈・洗浄溶液21をゆっくりと吐出する。この時、希釈槽30bの容量は実際の分析に供する試料の量以上であれば、希釈により出現する希釈後試料の容量以下であっても良い。希釈槽30bと排液槽30aは一体として形成されているが、そのしきり30cは低くなっており、オーバーフローした希釈後試料は排液槽30aにこぼれるように構成する。なお、排液槽30aにオーバーフローした希釈後試料は、単に重力のみで排出が可能である。

【0028】この希釈槽30bは、図からも把握できるように、その水平方向の断面積が底部から上端部にいくほど大きくなるように構成されている。希釈槽30bの形状は、この断面積の変化が連続的となるようにテーパ状（先細りの錐状）としても良いが、図のように3段階程度に変化する（3種類の断面積の異なる円柱を組み合わせたような）ステップ的な変化としても良い。このような構成とすることにより、血液試料の希釈・洗浄溶液への拡散が不十分で希釈後試料に濃度勾配が生じ、比較的高濃度の部分が排液槽30aにオーバーフローして失われるという問題が生じることを防止できる。また、後述するように希釈後試料はニードル25で再度吸引するため、その底部にニードル25の先端部が到達し得るよう、底部の内径を考慮することが好ましい。

【0029】本発明者の知見によれば、希釈槽30bの底部は、後のニードル25による希釈後試料の良好な吸引等のため、その断面積がニードルの外径よりも、0.5mm～1.5mm大きい程度の円状で、特に好ましくは図3に示したような先細りテーパ状である。また、その上端部付近は、希釈時の拡散状態を良好にするために、底部の断面積の4～6倍程度とすることが好ましい。

【0030】次に、バルブ34、35及び36を切り替えて第一シリンジ31から前処理槽30の希釈槽30bの下端部に至る混合流路系を開き、第一シリンジ31を往復運動させて希釈後試料を図中のCで示した流路で往復させる。ここで、混合流路系の希釈槽30b近傍の配管は、図からも明らかなように配管の断面が大なる部分と小なる部分が複数箇所連続した特殊な混合流路32としてある。この混合流路32は、希釈後試料が当該部を通過する際の流速を変化させることで適当な乱流を発生させ、混合効率を向上させ、更には血液試料の溶血に効果的である。混合流路の形状は図示したものに限定されず、通過する液体の流速を変化させて乱流を発生させるような断面積の変化がある形状であれば制限はない。当該経路は、好ましくは希釈槽30bと同一の容量を有し、又はそれ以上の容積を有するように構成する。混合流路系で混合された希釈後試料は、最終的に希釈槽に戻される。なお、混合流路系では、空気層を挟んで希釈・洗浄溶液と希釈後試料が位置する。この、混合流路系を用いた操作の間、ニードルは希釈槽30bに位置させることが好ましいが、いったん希釈槽30bの上部等に移動させても良い。

【0031】混合流路系で希釈後試料を混合した後、希釈槽30bに戻された希釈後試料の全量を、第一シリンジ31からニードル25に至るサンプリング系を開き、第一シリンジ31を運動させて吸引する。図からも明らかなように、第一シリンジ31からニードル25に至るサンプリング系には6方インジェクションバルブを使用した一般的なサンプリンジェクタ33が配置されており、ニードル25から吸引された希釈後試料の一定量はサンプリンジェクタ33中のサンプルループ33aに取り込まれる。ここで、ニードル25からサンプルループ33aに至る流路容量が希釈槽30bの容量より大きい場合、希釈後試料に続いて空気を取り込むためにニードル25をいったん希釈槽30bの上部に移動させる等しても良い。特に、サンプルループ33aに至るまでの流路容量を希釈槽30bの容量と概ね同量とすることが好ましい。更に好ましくは、バルブ35に至るまでの流路容量を、希釈槽30bの容量と概ね同量とし、サンプルループ33aが容量的に中間に位置するようにする。

【0032】希釈後試料の全量をニードル25で吸引した後、ニードル先端を希釈槽の底部に位置させた状態で混合流路系を開き、第一シリンジを運動させて希釈・洗

浄溶液を吐出し、希釈槽及び混合流路の洗浄を行う。この洗浄により、ニードルの外周に付着した希釈後試料も洗浄される。希釈・洗浄溶液の吐出量は、希釈槽30bの容量を超える量とし、排液槽30aにオーバーフローするように操作する。この後、第一シリンジを運動させて希釈槽に残った希釈・洗浄溶液を混合流路と希釈槽の間まで後退させ、次の前処理操作で空気層を挟んで希釈後試料と洗浄・希釈溶液が位置し得るようにする。

【0033】前処理操作の最終段階として、ニードル25を希釈槽30bから排液槽30a上に移動させ、サンプリング系を開き、第一シリンジ31の運動により希釈・洗浄液を吐出し、サンプリング系に残った希釈後試料を廃棄する。これにより、ニードル内部を含むサンプリング系の洗浄が完了する。従って、次の採取操作の際にサンプリング系に残った希釈後試料等がコンタミネーションを生じないようになる。

【0034】なお、サンプルループ33a中に取り込まれた希釈後試料は、その後、不図示の陽イオン交換樹脂を充填した糖化ヘモグロビン分析カラムに供される。

【0035】

【発明の効果】本発明の前処理装置においては、血液等の液体試料を希釈した希釈後試料が、希釈槽の容量以上となる場合、この容量を超える部分は排液槽にオーバーフローし、廃棄される。通常の糖化ヘモグロビン分析においては、血液試料を200～400倍に希釈する必要があるが、一方でニードルによる血液試料の採取量は再現性の問題等から3マイクロリットル以下にすることはできず、この結果、希釈後試料の全てを保持しようとする希釈槽の容量が大きくなり、当然、希釈槽の洗浄に多くの洗浄溶液が必要となり、更には希釈槽における血液試料の拡散・混合が不十分になり易い。これに対して本発明では、希釈槽の容量を積極的に小さくし、希釈槽からオーバーフローする希釈後試料を利用して希釈槽の一次的な洗浄を実施するのである。

【0036】このように希釈槽の容量を小さくすることにより、本発明では、希釈槽の洗浄に必要な洗浄溶液の量を減少できる。しかも本発明では、希釈槽の形状を工夫し、更には希釈槽に混合流路を具備させることにより、希釈槽における液体試料等の拡散、混合を短時間でより効率的に行い得る。このような構成により、特に液体試料として血液試料を取り扱う糖化ヘモグロビン分析装置の前処理装置等においても効率的な拡散、混合が可能となるが、この場合には更に血液試料の十分な溶血をも実現できるという効果がある。なお、シリンジの運動回数を変更して混合流路を往復させる回数を調整すれば、液体試料の種類に応じた混合度を容易に得ることが可能である。

【0037】本発明では、図面に例示したように単一のシリンジと系を切り替える3個のバルブによってニードル、希釈槽及び混合流路の洗浄等の前処理を行うことが

可能であり、装置の簡素化、前処理要する時間の短縮化が可能である。

【0038】また本発明によれば、希釈槽となる柱状の孔の洗浄もシリンジからの洗浄溶液の吐出により行うことが可能であり、しかも希釈槽の容量を超えて吐出された洗浄溶液は隣接する排液槽にオーバーフローするため、希釈槽の上端部の汚染によるコンタミネーションの軽減に効果的であり、加えて希釈槽洗浄専用の吸引ポンプ、真空チャンバ及び専用のバルブ等の、従来の装置で使用されている部品を使用する必要がない。また、洗浄溶液を希釈槽からオーバーフローさせることにより、希釈槽の上端部には汚れが付着しないから、この結果、希釈槽はメンテナンスフリーとすることができる。

【0039】本発明では、血液等の液体試料の一定量を採取するためのニードルの洗浄も十分であり、特にニードル洗浄ブロックに取り付けたＯリング等のシール部材がニードルに付着したゴムキャップの摩耗カス等をぬぐいつつ、洗浄液をニードルに纏着させてニードルの外周を洗浄するため、ゴムキャップの摩耗カス等は排液槽に廃棄され、装置中の配管に流出し、詰まりを発生させる可能性が小さいという効果もある。

【0040】

【発明の実施の形態】以下、本発明をグリコヘモグロビン分析装置の前処理装置適用した場合について、実施例に基づき説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0041】グリコヘモグロビン分析装置への前処理装置としては、一般に、前処理に要する時間が120秒以下、前血液試料からの持ち込み（コンタミネーション）が1%以下、希釈倍率が約250倍、その再現性（CV）が10%以下であることが要求され、また希釈のみならず、赤血球の溶血をも要求される。

【0042】使用した前処理装置全体の構成は図2に示した通りである。希釈・洗浄溶液21としては市販の糖化ヘモグロビン分析用溶血剤（溶血剤C、東ソー（株）製）を、血液試料24としては、EDTAを血液凝固阻害剤として添加した、ゴムキャップ22付き真空採血管23に採血し、3000rpmで10分の遠沈を行った後3日を経過し粘性が高くなっているものを用いた。

【0043】溶液を吸引・吐出するための第一シリンジ31には容量が2500マイクロルのシリンジを、検体を吸引・吐出するための第二シリンジ29には容量は250マイクロルのシリンジを、第一バルブ34、第二バルブ35、第三バルブ36にはそれぞれ市販の3方電磁弁（アドバンス（株）製）を、サンプルインジェクタ33には市販の6方インジェクションバルブ（レオダイナ（株）製）を用いた。なお、このサンプルインジェクタのサンプルループ33aの容量は10マイクロルである。

【0044】ニードル25としては外径が1.25mm

で長さが15.5cm、穴形が0.6mmの開口部がニードル先端から4.2mmの位置に開いているものを用いた。希釈槽33bに接続される混合流路としては、内径が2mmで長さが20cmテフロンチューブを材料として、乱流が発生するようにその一部を絞って凸凹の断面積を有するように加工したものを用いた。

【0045】液体試料の希釈のための希釈槽と排液槽が一体に形成された前処理槽30としては、PMMA（アクリル樹脂）製のものを用いた。前処理槽の全体図を図3aに、希釈槽30bの詳細を図3bに示す。

【0046】排液槽30aの開口部の面積は112.26mm²であり、希釈槽の孔の軸線と排液槽の孔の軸線は14mm離間している。希釈槽30bの全長（a）は4.7mmで、底面から7mmの地点までは内径が2.5mmの円柱状、底面7mm～43mmの地点までは内径が3mmの円柱状、底面43mm～47mmの地点までは内径が5mmの円柱状と、3段階に断面積が大きくなる円柱状の孔である。その内容量は367.18マイクロルとなるが、ニードルを希釈槽の底面まで下降した状態での容量は、ニードル分の容積を差し引くと約310マイクロルとなる。希釈槽周囲の高さ（b）は4.5mmであるが、排液槽とのしきりは希釈槽上端と同一の高さで幅（c）1mmとしてあるため、希釈槽からオーバーフローした希釈後試料等は排液槽に流れ込み、前処理槽から外部に流出しない構造となっている。

【0047】ニードル洗浄ブロック28は、全長40mm、幅20mm、奥行き40mmのPMMA（アクリル樹脂）製のブロックに、ニードル洗浄路として内径が1.8mmで全長が40mmの円柱形の孔を形成したものをを用いた。ニードルの洗浄路の上端から5mmの位置にニードル洗浄路に直角に接続する内径0.8mmの洗浄液導入路を形成し、かつ、ニードル洗浄路上端の開口にはシール材として内径が1.2mmのＯリングを固着し、更に下端には内径が1.8mm、長さ5mmの中空部を有するの円柱形のノズルを固着し、洗浄液が排液槽30aに廃棄され易いようにした。

【0048】前記混合流路32以外の配管は、内径0.8mmのテフロン管を使用した。

【0049】血液試料のニードルによる採取量を3マイクロルとし、希釈槽に吐出する洗浄・希釈溶液は600マイクロルとし、吐出速度は131マイクロル/秒とした。希釈槽の容量は310マイクロルであり、290マイクロルが排液槽30aにオーバーフローすることになる。ニードルの洗浄は、ニードルを3回上下往復動させつつ900マイクロルの希釈・洗浄液を用いて行い、希釈槽と混合流路の洗浄はこれら部分の合計容量が367.18マイクロルであるのに対して、1342マイクロルの希釈・洗浄溶液を吐出して行った。

【0050】希釈後試料を混合流路で混合する操作は、第一シリンジを往復動させることにより希釈後試料を当

該流路を 3 往復動させて行った。前処理した血液試料をサンプルインジェクタによって陽イオン交換樹脂を充填したカラムに供した後、余剰となった希釈後試料をニードルから排液槽に吐出し、更に 300 マイクロ l の希釈・洗浄溶液を吐出してサンプリング系の配管内及びニードルを洗浄した。

【0051】以上の操作に要した時間は約 110 秒であった。また、本発明の前処理装置による前処理操作、特に混合操作は十分であり、その結果、血球の溶血も十分であったため、分析結果は良好であった。また、この前処理操作を実施した後、糖化ヘモグロビン成分を含まない液体試料を用いて同様の前処理操作を行った結果、前回の血液試料の残存（コンタミネーション）によると思われるクロマトグラムピークはほとんど認められなかった。更に、得られた血球の絶対量を示すクロマトグラムの面積は、手動による 250 倍の前処理（希釈）を行った場合とほぼ同等であった。

【0052】同一の血液試料を用いて前処理（希釈）の再現性を観察したところ、10 回の前処理操作における再現性は $cv = 1.26\%$ であった。

【0053】以上に説明した、本発明の前処理装置を適用したグリコヘモグロビン分析装置を用いて真空採血管に採取されたヒト血液 8000 検体の分析を実施した結果、排液槽にニードルに付着したゴムキャップのカスが廃棄され、希釈槽については汚染（汚れ）は確認されず、また詰まりなどの不具合も生じることはなかった。

【図面の簡単な説明】

【図 1】図 1 は、糖化ヘモグロビン分析装置に適用された、従来の前処理装置を示す図である。

【図 2】図 2 は、糖化ヘモグロビン分析装置に適用した、本発明の分析装置を示す図である。

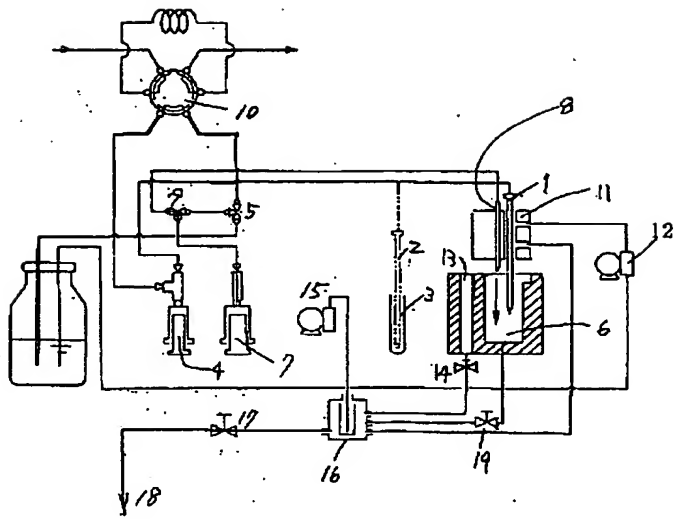
【図 3】図 3 は、実施例で使用した液体試料の希釈のための希釈槽と排液槽が一体に形成された前処理槽の詳細を示した図である。図中、図 3 a は前処理槽の全体を示し、図 3 b は希釈槽のみを示す。

【符号の説明】

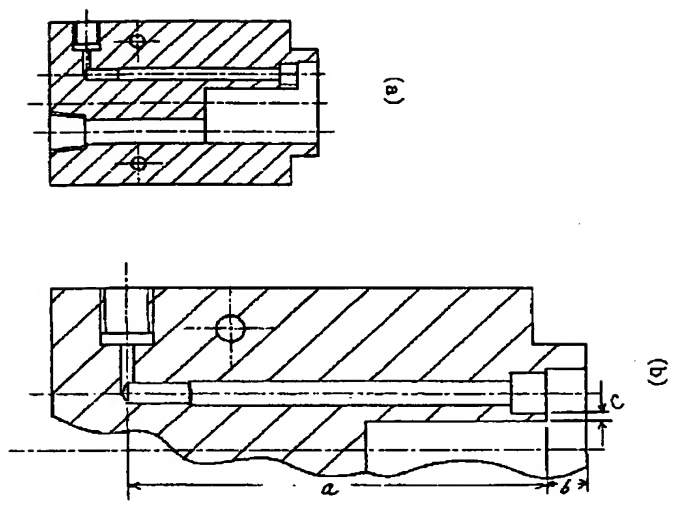
1 ニードル

2 サンプリング位置
3 ゴムキャップ付真空採血管
4 第一シリンジ
5 第一バルブ
6 希釈槽
7 第二シリンジ
8 希釈ノズル
9 第二バルブ
10 サンプルインジェクタ
11 ニードル洗浄ブロック
12 洗浄ポンプ
13 ニードル洗浄槽
14 第三バルブ
15 吸引ポンプ
16 真空チャンバ
17 第四バルブ
18 排出部
19 第五バルブ
21 希釈・洗浄溶液
22 ゴムキャップ
23 真空採血管
24 血液試料
25 ニードル
26 ニードル保持機構
28 ニードル洗浄ブロック
29 第二シリンジ
30 希釈槽と排液槽が一体に形成された前処理槽
30 a 排液槽
30 b 希釈槽
30 c 排液槽と希釈槽間のしきり
31 第一シリンジ
32 混合流路
33 サンプルインジェクタ
33 a サンプルループ
34 第一バルブ
35 第二バルブ
36 第三バルブ

【図1】



【図3】



【図2】

